

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 5 月 13 日 (13.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/039794 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 319/10, A61K 31/357, 31/765,
A61P 35/00, 43/00 // B01J 19/00, C08G 63/08

(NONAKA, Shouichi) [JP/JP]; 〒860-0047 熊本県 熊本市 春日二丁目 9 番 3 7 号 Kumamoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014024

(74) 代理人: 米田 昭 (YONEDA, Akira); 〒110-0016 東京都 台東区 台東一丁目 1 2 番 1 1 号 青木ビル 2 階 米田・阿部特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 31 日 (31.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-320570 2002 年 11 月 1 日 (01.11.2002) JP

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 長主 陽一朗 (NAGASU, Yoichiro) [JP/JP]; 〒243-0012 神奈川県 厚木市 幸町九丁目 1 5 番地 Kana-gawa (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相澤 信 (AIZAWA, Shin) [JP/JP]; 〒176-0011 東京都 練馬区 豊玉上二丁目 4 6 番地 Tokyo (JP). 星合 敏久 (HOSHIAI, Tomohisa) [JP/JP]; 〒181-0005 東京都 三鷹市 中原二丁目 1 番 5 号 Tokyo (JP). 長尾 忠知 (NAGAO, Tadatomo) [JP/JP]; 〒869-0502 熊本県 下益城郡 松橋町松橋 1 3 5 7 Kumamoto (JP). 長主 正也 (NAGASU, Masaya) [JP/JP]; 〒125-0061 東京都 葛飾区 亀有一丁目 2 2 番地 9 号 Tokyo (JP). 野中正一

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CELL ACTIVATOR, PROCESS FOR PRODUCING CELL ACTIVATOR AND APPRATUS THEREFOR

(54) 発明の名称: 細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置

(57) Abstract: It is intended to provide a cell activator which has a high biocompatibility and activates cells of mammals including humans without showing any species-specificity, a process for producing the cell activator and an apparatus therefor. A cell activator having no species-specificity which is produced by a process comprising: the step of feeding a catalyst-free L-lactic acid solution into a container; the step of, under directly spraying an inert gas to the L-lactic acid solution, heating the solution stepwise to a temperature exceeding the boiling point of L-lactic acid to dehydrate and polymerize L-lactic acid, thereby giving cyclic polylactic acid; and the step of discharging the thus obtained cyclic polylactic acid from the container. Using this cell activator, cells of mammals including humans are activated and malignant tumors are killed so as to grow humans and mammals, in particular, industrial animals and promote the health thereof.

(57) 要約: 生体適合性が高く、ヒトを含む哺乳動物の細胞を活性化する種特異性のない細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置を提供することを課題とし、 容器中に触媒非存在の L-乳酸液を導入する工程と、前記 L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、からなる方法により製造された種特異性のない細胞賦活剤を用いて、ヒトを含む哺乳動物の細胞を活性化するとともに悪性腫瘍を死滅させ、ヒト及び哺乳動物特に経済動物の育成、健康増進を図る。

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/039794 A1

明 細 書

細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置

技術分野

本発明は、細胞を活性化するための細胞賦活剤、細胞賦活剤製造方法及びその装置に関するものである。

背景技術

本発明者は、1982年に、一つの現象として、癌細胞を培養した上澄みの培養液が癌細胞の生育を抑制することを発見し、この培養液中に存在する物質を探索した結果、その物質が環状重合乳酸であることを究明した者である。

爾来本発明者は、この環状重合乳酸は腫瘍に薬効があるとの観点から、他の研究者と協力して、幾多の研究成果を挙げてきている。

これらの研究成果のうち、過去に特許出願したものとしては例えば、特開平05-310581号公報、特開平06-336427号公報、特開平07-233061号公報、特開平09-227388号公報、特開平10-130153号公報、特開2000-072680号公報がある。

前記特開平05-310581号公報、特開平06-336427号公報に記載されたものは、縮合度が5～23のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物よりなる、特にヒト子宮頸部癌、ヒト口腔底癌、マウス肺癌、吉田肉腫、ウサギ肝癌、ヒトの胃癌、甲状腺癌、肺癌、子宮癌に適したヒトを含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤である。

前記特開平号07-233061公報に記載されたものは、縮合度が3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物を含有する反応液を得るプロセスを含むヒトを含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口摂取剤の製造方法である。

前記特開平 09-227388 号公報に記載されたものは、縮合度 9~19 の環状及び直鎖状の混合 L-乳酸オリゴマーを主成分とする大腸癌、食道癌及び乳癌より選ばれた癌に用いる抗悪性腫瘍剤である。

5 前記特開平 10-130153 号公報に記載されたものは、縮合度 3~19 の環状及び直鎖状の混合ポリ L-乳酸を主成分とする大腸癌、食道癌及び乳癌より選ばれた癌に用いる抗悪性腫瘍剤である。

10 前記特開 2000-072680 号公報に記載されたものは、環状型と鎖状型のオリゴマー物質であって、化学組成がそれぞれ $(C_3H_4O_2)_z$ 及び $\{(C_3H_2O)_z - H_2O\}$ (ここで $z = 2 \sim 23$) であり、分子構造がジグザグ環状構造とクラスレート状のほぼジグザグ C 文字形鎖状構造の 2 種類からなる免疫機能調節剤である。

さらに、本発明者が関与するものではないが、特開 2000-239171 号公報に記載されたものは、縮合度 3~19 の環状及び鎖状の混合ポリ L-乳酸を含有してなる癌患者の経口 QOL 改善剤である。

15 発明の開示

上記各公報に記載された発明はいずれも、特定の範囲の縮合物である直鎖型と環状型の混合ポリ L-乳酸が、特定の疾患に有効であるとの観点に立って創作されているものである。

20 本発明者はその後の数年の研究の結果、かかる観点が果たして正しかったのか否か、原点に立ち返って検証してみる必要があるとの認識に至ったものである。

本発明は、前記認識のもとに進められた成果であって、不特定の固体の不特定の細胞に対して賦活作用のある、すなわち、種特異性のない細胞賦活剤を提供することを目的とするものである。

25 同時に、細胞賦活剤製造方法とその装置を提供することを併せて目的とするものである。

上記の目的の達成のため、本発明の細胞賦活剤は、L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ昇温して脱水重合して得られた環状重合乳酸からなる細胞賦活剤とした。

また、容器中に触媒非存在のL-乳酸液を導入する工程と、前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、からなる細胞賦活剤の製造方法とした。

さらに、前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射することにより、前記L-乳酸液を攪拌することを特徴とする細胞賦活剤の製造方法とした。

10 さらにまた、前記L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合するに際し、段階的に減圧することを特徴とする細胞賦活剤の製造方法とした。

細胞賦活剤製造装置については、L-乳酸投入口、不活性ガス噴出管取付口及び環状重合乳酸取出口を有する容器本体と、前記容器本体内のL-乳酸中に不活性ガスを直接噴出する不活性ガス噴出管と、前記容器本体内のL-乳酸を加熱する加熱器とから構成した。

また前記細胞賦活剤製造装置は、内部に冷却器を有し、一端が前記容器本体に他端が真空ポンプに接続された熱交換器を具備し、前記熱交換器は下方に蒸発水取出口が設けられた蒸発水貯留部を有するものであることを特徴としている。

図面の簡単な説明

図1は、L-乳酸オリゴマーの製造装置の正面図を示す。

図2は、同装置の平面図を示す。

25 図3は、同装置の左側面図を示す。

図4は、同装置の左側面図を示す。

図5は、環状重合乳酸の低重合度での分子構造モデルを示す。

図6は、環状重合乳酸の高重合度での分子構造モデルを示す。

図7は、子宮筋腫の超音波検査結果を示す。

初期状態（約5 cmの卵巣嚢腫、嚢腫内の一部に突出部位があり悪性であることが疑われた）（写真①）。

- 5 図8は、CPL 30～40 g/day服用（約4 cmにまで縮小）（写真②）。

図9は、手術前のMRI検査結果を示す。これによれば、嚢腫は消滅、手術の必要なし、と判断された（写真③）。

- 10 図10は、卵巣嚢腫の超音波検査結果を示す。初期状態（卵巣が6 cmほど腫れている）（写真④）。

図11は、3週間後（6.5 cmとますます腫れている）（写真⑤）。

図12は、2週間CPL投与後（嚢腫が4 cm弱）（写真⑥）。

図13は、投与続行さらに2週間後（卵巣の腫瘍がきれいに消えている）（写真⑦）。

- 15 図14は、健康食品・医薬品の磁気波動共鳴分析の結果を示す。

図15は、肺癌患者のCPL服用前後の磁気波動共鳴分析の結果の変化を示す。

図16は、磁気波動共鳴分析の計測値による生体活性の判定基準を示す。

発明を実施するための最良の形態

- 20 実際の使用に供するために、液状の環状重合乳酸を所定の濃度となるように適切な溶媒に無菌的に溶解または懸濁して注射用製剤とする。

- 経口剤として使用する場合は、乾燥処理した原粉末をそのままの状態でも使用可能であるが、本物質の特性を考慮し、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等が添加される。また、他の薬理作用物質との混合物として組成された状態でも摂取可能である。剤型も散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、懸濁剤、乳剤などの形態に製剤化でき、また、環状重合乳酸
- 25

が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して軟膏とすることもできる。

以下、本発明の具体例として、若干の実施例を述べるが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

5 <製造装置>

支持枠1に載置されたマントルヒータ2内に收容された、容積50リットルの球形容器本体3の肩部には、平面視4等分位置にそれぞれ、L-乳酸投入口4、温度計挿入口5、窒素ガス直噴ノズル挿入口6、排気口7が前記順序で配置されている。球形容器本体3の下端部には、重合乳酸の取出口13が設け
10 られている。前記マントルヒータ2の発熱量は、4.2kW・hとされている。

球形容器本体3の側方に隣接して蒸留塔8が配設されており、この蒸留塔8上端部は、冷却トラップ装置を経由して真空ポンプに接続され、その下端部は、蒸留水を貯留し排水する蒸留水貯留部9とされている。前記冷却トラップ装置は図示しないが、蒸留塔から排気される水蒸気や有害蒸気を真空系内で効
15 率よく捕集し、真空ポンプへの蒸気の吸入量を大幅に減少させるものであるから、真空ポンプの寿命を延ばすために設置するのが望ましい。真空ポンプは、容器本体3内を少なくとも0.5kPaまで減圧する能力を持っているものが使用される。10はドレインバルブである。

球形容器本体3の排気口7と蒸留塔8下端部の蒸留水貯留部9の肩部とは、
20 接続管11にて接続されており、蒸留塔8の内部には、その両端が冷却水循環装置に接続された冷却コイル12が収納されている。この冷却水循環装置は、温度調節範囲-10～25℃、冷却能力2440～2900w、最大流量24.5～28リットル/分のものが使用される。

球形容器本体3内には、温度計14と窒素ガス噴出ノズル15が、その基部
25 を前記それぞれの挿入口5、6に挿入固定しその先端部を球形容器本体3の内壁近くに臨む位置に配設されている。

窒素ガス噴出ノズル15の基部は、図示しない液化窒素ポンベと可撓管を介して連結されている。そして、液化窒素ポンベから気化した窒素ガスが、窒

素ガス噴出ノズル15の先端から流量1～2リットル/分で球形容器本体3内の反応液に直接噴射され、窒素ガスの噴出流そのものが反応液を攪拌することとなるから、反応液に充分に不活性ガスを供給することができる。この不活性ガスの流量は要するに、反応液が球形容器本体内で突沸しない程度に供給すればよい。このように、本発明は、反応液に窒素ガス噴出ノズルから直接窒素ガスを噴出する構成としたから、従来の実験室規模での縮合反応を、大容量で進めることができるようになり、工業レベルでの生産が可能となった。

さらに、攪拌機は本発明においては不要とすることができた。

真空ポンプによって吸引され容器本体3内のL-乳酸液中から蒸散し、蒸留塔8内を通過する空気に含まれる水蒸気は、冷却コイル12によって冷やされて結露して蒸留水貯留部9に貯められる。蒸留水貯留部に貯まった蒸留水は、ドレインバルブ10より排出される。

<製造例>

マントルヒーター2に収めた球形容器本体3に、L-乳酸を容器本体の上方に若干余裕のある程度、例えば30数リットルを入れる。

次いで、このL-乳酸中に窒素ガス噴出ノズル15から窒素ガスを2リットル/分直接噴射し、この窒素ガス噴出ノズル15からの噴射流によりL-乳酸の攪拌を行いつつ、前記マントルヒーター2に通電して、約150℃になるまで5～7時間減圧加熱して遊離水を溜去し、次いで、更に減圧して4～5時間加熱して180℃まで昇温し、最後に200℃になるまで加熱し反応生成物である環状重合乳酸を得た。

得られた環状重合乳酸は50～60℃にて粘っこく固まるので、100℃前後に冷えた段階で球形容器本体3の取出口13から取り出す。

注射用製剤とするときは、これを所定の濃度となるように適切な溶媒に無菌的に溶解または懸濁した。

また、経口剤として使用するときには、この原液が固化する前に、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等を添加して板状に固化させ、固化した板状物を粉碎し30メッシュ以下の粉末にして、乾燥の上保

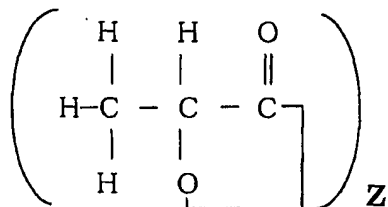
存した。さらに、他の薬理作用物質との混合物として組成された状態でも摂取可能である。

- 剤型も散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、懸濁剤、乳剤などの形態に製剤化でき、また、環状重合乳酸が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して軟膏とすることも可能である。

環状型重合物の化学構造式を化1に示す。

【化1】

CR型構造 $(C_3H_4O_2)_z$



- このことから、本発明者は、本物質を環状重合乳酸 (Cyclic Polylactate; CPL) と命名した。CPL分子は、コンピューターモデルを用いた分子動力学のエネルギー計算に基づくと、低重合度では中空のジグザグ閉鎖環状リング構造を示しているが (図1)、高重合度では閉鎖系長楕円形リングがC字型のように曲がっているジグザグ構造を示し (図3)、環状と鎖状の両特性を有している。

<ヒトの服用例>

- 15 (膵臓ガン)

ガン細胞が大動脈に巻き付いている状態で、治療も不可能と考えられた膵臓ガン患者が、CPL 30g/day服用。服用後1ヶ月半くらいで元気を回復した。

(胃ガン)

- 20 男性、胃ガン肝臓に転移、肝臓に移転したガン無数に散在。CPLを2週間服用、肝臓に大小無数あったガン塊すべて壊死。

(胃ガン)

精密検査の結果、胃ガン発見、早急に摘出手術を施術、子児頭大のガン除去。他に腹腔内点在。余命3～6月。CPLを5ヶ月間10 g/day服用、現在に至るも再発の兆候なし。

(胃ガン)

- 5 75歳男性、脾臓、腹膜に転移。末期状態にて手術不可能、CPLを150日間30 g/day服用、現在良好に推移中。

(卵巣嚢腫)

- 10 子宮筋腫で子宮を摘出された40歳の患者の例。この患者は、お産の際帝王切開で、2回開腹手術を行っている。最近、異常出血が続いていたため、ガン検診をしたところ、同時に行った超音波検査で、卵巣に約5 cmの卵巣嚢腫が発見された。しかも、嚢腫内の一部に突出部位があり、悪性であることが疑われた(写真①)。

- 15 そこで、検査から手術へと至る過程でCPL30～40 g/dayを服用した。数日経過後の超音波検査での卵巣嚢腫の大きさは、約4 cmにまで縮小していた(写真②)。

そして、後日の手術前のMRI検査で、卵巣にあったはずの嚢腫が完全に消失しており、手術の必要はなくなっていた(写真③)。

(卵巣嚢腫)

- 20 結婚を間近に控えた32歳の女性、それほど悪性とは思えなかったが、超音波検査で卵巣が6 cmほど腫れているのがわかり(写真④)、痛みを訴えていたことから、ホルモン異常が原因であることを考慮して2～3週間様子をみた。その後検査をすると、6.5 cmとますます腫れていた(写真⑤)。そこで、今後の手術も予定に入れ、2週間CPLを服用した。そして、超音波検査をしてみると、6.5 cmまで腫れていた嚢腫が4 cm弱になっていた(写真⑥)。
- 25 ⑥)。さらに飲み続けて2週間ほどが経ったときの検査では、卵巣の腫瘍が完全に消滅していた。

(子宮・卵巣ガン)

- 4 4歳女性、2年前、子宮摘出、卵巣・卵管切除後、化学療法3回施行その後再発。入院時、腸閉塞状態でイレウス管挿入し腸液・ガスを排出。経口摂取不可能のため右鎖骨下静脈に、中心栄養チューブ挿入。下腹部に腫瘍があるため人口肛門及び尿管チューブつける。CPL 2 g/回摂取後人工肛門部より
5 排便。翌日よりCPL 4~6 g/day摂取続ける。排ガス・排便、尿量も増し飛躍の効果を示す。3日後イレウス管抜去、7日後にはイレウス症状マイナスのため、経口摂取(CPL 15~20 g/day)、食事を開始。癌性疼痛も和らぎ、食事も3分~5分~7分~全ガユへと固形物が取れるようになる。3月後に退院。その後再イレウス症状もなく良好に推移。

10 (肝臓ガン)

男性、CPLを150日間20 g/day服用。完治状態。

(肝硬変由来の肝臓ガン)

男性、CPLを210日間20 g/day服用。完治状態。

(乳ガン)

- 15 摘出手術後、目に転移。210日間20 g/day服用。現在良好に推移中。

(乳ガン)

50歳、骨髄に転移。CPLを210日間20 g/day服用、腫瘍マーカーが200から5に低下。

20 (膀胱ガン)

男性、切除手術5回施術後、CPLを50日間20~30 g/day服用。検査の結果異常はなく、再発も認められない。

(膀胱ガン)

- 25 57歳男性、CPLを270日間40~50 g/day服用、現在経過観察中、末期状態から軽減。

(喉頭ガン)

65歳男性、CPLを150日間20 g/day服用、完治。

(舌がん)

25歳女性、CPLを120日間20g/day服用、完全に消滅。

(肺ガン転移リンパ腫)

71歳男性、CPLを180日間15g/day服用。現在良好に推移中。

(鎖骨下リンパ腫)

5 女性、CPLを90日間50g/day服用。CA15が70から20.

3へ、CEAが20.4から5.4へ低下。

(頸部悪性リンパ腫)

39歳男性、CPLを360日間20g/day服用、完治。(大腸ガ

ン)

10 60歳女性、2cm大(2~3期)腫瘍数個発見。CPLを150日間20g以上/day服用したところ、2週間で腫瘍消滅。5ヶ月後の検査でも異常を認めず。

(白血病)

50歳女性、CPLを170日間15~20g/day服用、完治。2年
15 後の現在まで再発を認めず。

(白血病)

66歳男性、CPL15g/dayを5ヶ月間服用、完治。(白血病)

63歳男性、CPLを220日間15g/day服用、完治。

(副作用及び疼痛抑制)

20 通常は、代謝機能が衰えている老人の場合、薬剤を大量に摂取すると副作用がでて危険を招くことが少なくない。しかし、CPLは78歳という高齢の子宮頸ガンの患者が10g/day服用しても、全く副作用がないことが確認された。また、ガンが進行した患者は疼痛を訴えるようになるが、CPLを摂取すると、急速に痛みが消えていくことも確認された。当該患者はガン闘病の
25 時期には強烈な痛み止めを飲んでいたが、CPLを服用するようになってからは、その痛み止めがごく一般的な鎮痛剤ですむようになったことからみて、CPLには、かなりの除痛効果があると考えられる。

(子宮内膜症)

40歳女性、激しい月経痛（過多月経）あり、CPL10g/day内服、次の月経時の痛み軽減、過多月経症状も改善。この効果は、他の10数名の患者においても共通して認められる。また、この効果が少ない患者においても、少なくとも、鎮痛剤の服用量が減少している。さらに、腫瘍マーカーのCA1525も正常化している患者が多い。

（不妊症）

37歳女性、月経痛、及び子宮内膜症により検診、卵巣に脳腫あり、月経時以外にも下腹痛があったためCPL6g/day内服、2～3日で痛みが取れ体調も良好。子宮内膜症の症状改善後、自然受胎。以後不妊治療にCPLを用いたところ6～9g/dayで顕著な効果が認められ、10人服用中、8人が妊娠に至る。

（糖尿病・リウマチ・高血圧）

80歳女性、CPLを30日間15g/day服用、服用量を20g/dayに増やして経過を観察したところ、透析の必要性を認めず。

15 （C型肝炎）

60歳男性、CPLを16ヶ月間20g/day服用、状態は良好、肝臓の影が消滅。

（小児喘息・アトピー性皮膚炎）

1歳男児、通常の粉剤を飲料水に溶解し幼児が服用可能としたCPL溶液を与えた。該溶液の他に、スプレー剤噴霧を併用した。該スプレー剤は、前記製造例で記載した、環状重合乳酸が固化する前にプロピレングリコール等の溶剤に溶解して製造した軟膏を更に溶剤で希釈した希釈液を、噴霧容器に充填したものである。CPLの服用量は、当初40日間は通常のCPL粉剤換算で15g/day、その後の140日間は同換算で10g/dayである。以上の服用の結果、喘息の発作は止まりその後も兆候を認めず。また、背中、顔の湿疹も消滅し痒みも治まった。

（骨粗鬆症）

71歳女性、CPLを180日間6g/day服用、骨密度の増加が認められる。

(歯槽膿漏)

軟膏剤(CPL1:溶剤1)と練歯磨とを1:1の割合で混合したCPL
5 練歯磨を、1日2回使用で200g使用した時点で出血を伴う歯槽膿漏を治癒。

CPLは歯周病菌の増殖抑制に著効を示す。

(皮膚疾患)

水虫患部に、低粘度軟膏(CPL1:溶剤3.5)を、1日2回の塗布で約5
0g使用した時点で水虫治癒。

10 (育毛)

前記スプレー剤を頭部禿げ部に噴霧。この場合、通常のカPL粉剤の内服と軟膏剤の塗布を併用すると、より育毛効果を高める。具体的には、1日2回スプレー(CPL粉剤換算10g)と10g/day服用を併用すると50日間程で発毛する。

15 <ヒトへのCPL適用の効果>

(人体に及ぼすCPLの作用)

CPLは研究の結果から、致死量が決定できないほど安全な物質であり、副作用もなく、正常な細胞においても存在することがわかっている。これらのことより、健康な人体に対するCPL(6g/day)摂取後の検査において、
20 経時的に行った聴診・打診・触診・視診など理学的所見にも、また血液一般・生化学的検査や尿・糞便検査値などにも影響を及ぼさないこと、さらに6g/dayを3~5年長期連用した者の諸検査にも全く異常所見を認めていない。また食欲、睡眠、体重の変化、性欲など生体の基本的機能には全く影響を及ぼさず、むしろ機能の亢進を思わせる所見がみられる。

25 数百名に及ぶがん患者の服用(10~20g/day)によって副作用の軽減、延命効果、さらには治癒を思わせる所見は殆ど全ての患者に認められている。このことは、服用する時期、期間の問題もあるが、CPLの作用の一つである生体賦活作用[肝・腎及び消化器系の機能を高め、免疫系などを賦活し、

機能改善に働くこと]などから、これらががん患者の肝・腎などの機能改善によるものであると考えられる。そしてこのことは肝・腎障害、免疫疾患など難治性疾患に罹患した患者にも使用し得るものと考えられ、事実これらの患者にも投与して同様の好結果を得ている。

- 5 ガン細胞に密着したNK細胞はまず、パーフォリンをガン細胞の壁に突き刺す。これにより穴があいたガン細胞は、内部の細胞液が漏れ始め、最後は活動できなくなり死滅する。このときに、NK細胞内にある顆粒の中から傷害作用のある液体を放出するが、この液体から、活性酸素という毒性のある酸素が発生する。

- 10 一方、ミトコンドリアに存在するクエン酸回路に付属する電子伝達系という反応回路で、酸素から活性酸素が生み出されるが、ミトコンドリアで発生した活性酸素は細胞の中を動き、角膜をすり抜けて核内に保管されている遺伝子DNAまで到達する。

- 15 活性酸素により電子を奪われた遺伝子DNAの構造にキズが入ると、DNAを基につくられるタンパク質が異常な構造になる可能性がでてくる。タンパク質が異常となると、細胞の異常が起こり、さらには器官の働きにも問題が発生する。結果としては、細胞のガン化がもっとも深刻となる。

- 20 また、ミトコンドリアに発生した活性酸素は細胞膜を攻撃することもあり、細胞膜は外からの情報を受け止め（受容体の役割）、その情報と細胞の中に伝達する機能ももっている。

- 25 このような役割をもつ細胞膜が活性酸素によってキズを受けると、種々の刺激に対して細胞が正常の反応を行えなくなり、情報伝達異常もかなりのダメージとなる。これらは結果的に病気という状態につながる。生理的な老化の促進に活性酸素が関係していることがわかってきていると同時に、病的病気の状態にも活性酸素の害が重要である。

 活性酸素の仲間であるスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカルは、細胞内のミトコンドリアでエネルギーを生み出すときに同時に出現する。

遺伝子DNA、細胞膜への障害の結果、起こってくる病気としてはガン、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病、アレルギー疾患などがあり、これらはいま健康を脅かすことで問題になっている生活習慣病そのものに他ならない。このように活性酸素は、諸刃の剣の性質をもっている。このため、この活性酸素をいかに効率よく使いこなすかが健康維持、病気の克服の大きなポイントとなる。

そして環状重合乳酸は、この活性酸素を消去する作用があることが確認されている。このため、健康な者への投与は細胞、ひいては組織を賦活し、機能改善に働くものと思われる。

さらに、詳細は今後の検討を待たれるが、アトピー性皮膚炎やリウマチなどと関連する免疫異常の是正、肝保護や血糖調整、筋持久力保持などに対する著しい効果が示されている。

(ガン細胞に対するCPLの作用)

CPLの作用機序の一つとして、がん細胞のエネルギー供給を担う嫌氣的解糖系の酵素であるピルビン酸キナーゼや乳酸脱水素酵素(LDH)の活性を阻害し、特にがん細胞のLDH活性を阻害する働きが強く、形態学的にはがん細胞の細胞質の空胞化・膨化、核の崩壊・凝集化を起こし、さらには細胞膜を含む細胞全体の変性・脆弱化を来す結果、がん細胞の増殖を抑制し、消滅に導くものと言える。これらのことは、粗面小胞体・滑面小胞体・リボソーム・ゴルジ装置などの細胞内小器官の代謝に働きかけ、ひいては細胞の代謝の抑制に働き、蛋白・糖蛋白の合成や細胞内の脂質代謝、イオンの移動、輸送などに影響を及ぼす結果、ATP合成はもちろんmRNAの働きも阻害し、RNAやDNAの合成、細胞内エネルギー生成にも関与するものと考えられる。すなわち、がん細胞の代謝が強く阻害されるということである。一般に細胞が退化に陥る場合、形態学的には退行性変化がまず核に起こり、次いで細胞質に現れるものであるが、CPL投与ではガン細胞の核濃縮・崩壊・溶解などが細胞質の退行変性と相前後してみられることから、細胞内小器官の働きを強く阻害し、細胞全体の増殖機構に影響を及ぼしているものと言える。

CPLは嫌氣的解糖系への作用に加えて、少なくともNK（ナチュラルキラー）細胞の活性に影響を与えることもわかっている。NK細胞はガン細胞を攻撃する主要な免疫細胞の1つである。

- さらに、CPLの投与量、投与期間と血液中の鉄イオン濃度との間には、
- 5 明らかな相関関係が認められ、その投与量が多い程、また投与期間が長い程、血液中の鉄イオン濃度が低くなることが確認された。

このことは、CPLはその環状構造内に血液中の鉄イオンを取り込み、極めて高速で細胞分裂している癌細胞が必要とする鉄分を奪って、癌細胞を不活性化していると考えられる。

- 10 そのほかの作用メカニズムも示唆されており、それらの総合作用としてCPLの抗癌作用が発揮されているものと考えられる。

（CPLの他の組織に及ぼす影響）

- CPLががん細胞の嫌氣的代謝課程を阻害するということは、その背景に好機的代謝課程にも何らかの働きを示すものと考えられる。その一つとして細胞内
- 15 脂質代謝への影響を考え、血清及び各臓器・組織内のトリグリセライドなどの代謝課程に及ぼすCPLの摂取の影響を検討した。

- CPLの摂取は脂質代謝系に影響を与え、特にトリグリセライドの脂肪酸組成を変え不飽和化を起こすこと、さらに細胞を構成するリン脂質の組成に変化を来すことは、筋トレーニングに何らかの影響を及ぼすものと考えられ、C
- 20 PLが筋持久性保持に働くものと解された。

- 我々の体を動かしている骨格筋には赤筋と呼ばれるものと白筋と呼ばれるものがある。白筋は一般的に体の表面に近いところに分布し、急激な働きをするが、疲労しやすく、赤筋は骨格に近い深い部分にあり長い持続性の収縮に適した筋である。赤筋の代謝は有酸素的で酸化酵素活性が高く、白筋は解糖系酵
- 25 素活性が高い。

筋小胞体に存在する Ca^{++} が筋収縮に関係があり、膜電位の変化によって Ca^{++} が遊離し、 $\text{Mg}-\text{ATP}$ の存在のもとに収縮反応の調整にあずかっているものと思われる。筋収縮の直接エネルギー源にはATPのほかにADP・AMP

が必要なことも明らかにされている。筋収縮の化学的変化を起こす源は蛋白質、脂質及び糖質の分解であり、特に筋のエネルギー源は後二者に存在している。

- 解糖課程でグリコーゲン・ブドウ糖からピルビン酸まで代謝される間は、無酸素的に行われている。グリコーゲンの解糖を促進させるのは無機リンであり、この間にATPが産生される。筋収縮ではATPがエネルギー源として利用され、酸素が供給されないと乳酸になるが、これが酸素にあうとグリコーゲンに再合成される。脂質はグリセリンと脂肪酸に分解され、アセチルCo-Aを介してTCAサイクルに入り、ATPが作られる。

- CPLの作用機序の一つとして細胞内小器官の働きを活性化し、解糖系、TCAサイクル、組織の呼吸系に働き、ATPなどの産生に深く係わっていることから、CPLは筋持久性保持に必要なものと考えられる。これら骨格筋に限らず平滑筋と呼ばれる消化管などに分布する不随意筋の収縮、さらには心筋などの収縮・細胞代謝にも、CPLは必要なことが分かっている。

- さらに難治性疾患に罹患した患者のCPL摂取中、下痢などに苦しむ者で便通の改善が認められ、中には便秘が改善したものもあった。そこで、一般の便秘に悩む者も摂取し、排便が好転、緩下剤の服用もなくなったということは、便秘の原因でもある腸管の運動・吸収といった面への改善も考えられる。

- 生化学的・細胞学的にも細胞内小器官の機能の改善、特に脂質代謝を含め細胞内代謝の改善がみられ、吸収された物質が門脈を経て肝臓に取り込まれ、肝臓での分解・合成・蓄積など、これらの機能の改善、さらには全身の機能改善が考えられる。

- このようなことから、CPLは各代謝課程に働き、健康な人の正常な細胞・組織に対してはその機能の亢進に働くと言える。免疫系疾患や肝・腎機能障害、さらには、内分泌性疾患、悪性腫瘍を含む難治性疾患に罹患した者には、異常な代謝課程への阻害に選択的に働き、正常な細胞・組織の機能を賦活することによって、その症状の軽減・改善に影響を与えるものと考えられる。

(CPLの機能性食品——細胞賦活剤——としての役割)

- CPLは生体の状態に応じて細胞から分泌される一種の生体防御反応と考えられるが、その分泌には限度があると思われる。そこで、生物活性がまったく同一のものを合成し、それを体内に入れることにより細胞機能を改善し、正常な細胞ではその機能を高め、細胞の活性化を促し、異常な細胞に対してはその代謝過程を阻害し、細胞を変性に陥らせることなどから、健康を保ち、疾患に罹患しないためにも、そして疾患を克服し、健康な体に回復させるためにも必要なものと考えられ、さらには研究結果から、予防医学、スポーツ医学への応用も期待されている。

(磁気波動共鳴分析器MIRSの測定値からみたCPL)

- 物質はすべてC, H, Oなどの原子で構成され、それぞれの原子は異なった磁気波動を発しており、生体の臓器やそれを構成する細胞、食品などの物質からも原子の波動が集合して固有の磁気波動が発せられている。

- MIRSはこれらの微弱な波動をキャッチしたり、その波動の乱れの程度から生体機能の健全な状態や疾病の程度を推測したり、食品などの物質から発する波動が生体に適合するかどうかを推測することができる。このように生体や物質の状態を原子レベルで見分けられることから、食品などの開発、有効性や副作用の評価、生体に有害な環境化学物質の選別、さらに医学的に臨床診断にも応用され始めている。

- そこで、健康食品としてCPL（環状重合乳酸）について調べた。また、肺癌患者についてCPL服用前後のMIRS値の変化を調べた。

MIRSで測定したCPLの計測値を図14に示し、肺癌患者のMIRS計測値の変化を図15に示し、磁気波動共鳴分析の計測値による生体活性の判定基準を図16に示す。

- CPLについてはMIRS値は全般的に高く、物質と生体の波動がよく共鳴すること（生体適合性・有用性が高いこと）が示唆された。事実、CPLを服用することにより肺癌患者のMIRS値が著しく上昇し、生体活性度の改善が確認された。

<ウシに対する適用例>

(乳房炎)

乳房炎に対するCPLの投与方法には、①経口投与単独②CPL軟膏剤50ccとデキサメゾン5cc混入注入後PLテスト③経口投与とCPL軟膏剤との併用の3種類がある。

- 5 CPL50グラム(粉末)を水に溶き強制経口投与、2～5日にて完治。

口投与で反応がない場合、CPL軟膏剤50ccとデキサメゾン5cc混入注入後PLテスト(一)。CPL50グラム(粉末)経口投与と軟膏剤を併用、4日後に完治。普通に抗生物質を使用した場合、治癒後1週間程度搾乳出荷できない状況にあり、金額にして1頭当たり7～10万円の損害を及ぼす。

- 10 しかし、CPLと抗生物質との併用の場合、大体2～5日で搾乳出荷することができ、損害も減少する傾向にあった。また、CPLのみを投与した治療にあつては、治療しながらも健康な他の乳房は搾乳できる結果を得た。したがって、酪農経営の経済性にも貢献できると考えられる。

(分娩前、ダウン予防)

- 15 CPL50g/dayを分娩予定3～5日前より投与。分娩5日前からCPL50g/dayを投与した牛は、分娩も順調で、子牛の成長を助ける効果がある。また、分娩後において乳房炎の防除の役割も確認できた。

(ケトージス(過肥症候群))

- 20 分娩前10日間インチオール100g/day投与、分娩後7日間CPL100g/day、併せてインチオール50g/day投与、発症時のGOT、γGTPはそれぞれ549、100であったものが、快復時のそれはそれぞれ83、35と著しく低下していた。

(肺炎)

CPL20g/day1～2日間投与、ビクタスを併用して快復。

- 25 (子牛の下痢)

代用乳への移行時に下痢を発症した子牛にCPL20～30g/day投与、3日前後に完治。子牛にあつては、代用乳への移行時に下痢を起こすこと

が多く、この下痢が牛の成長を著しく阻害し、それによる損害も多大といわれる。

(細菌性の下痢)

5 搾乳牛40頭ほどの牛群において、細菌性の下痢が始まり、当初の4頭から次々と感染が始まったが、感染・発症した乳牛すべてにCPL50g/dayを投与、さらに重傷牛3頭にはネオトル100g/dayを併用投与した。その結果、ほとんどの感染牛は大体2日後に完治、重傷牛も4日後に治癒した。また、その間、下痢状態にあっても変わることなくエサを食べ、搾乳量の減少もなかった。

10 (罹病予防)

CPL10~20g/day投与すればよい。

CPLを子牛の生後4~5日間、20グラムずつ飲ませておけば下痢の防除も示唆できる。例えば下痢を起こしてもCPLを飲ませた子牛は、下痢は自然に治癒し、元気に成長した。

15 産業上の利用可能性

(CPLの作用)

表1、表2において、CPK(筋肉酵素)の数値からみられるように、CPKの数値が著しく高い牛群においてCPL投与により極めて低い平均値内への変化がみられる。血液のスクリーニング検査において何らかの異常炎症の解
20 消を示唆するものである。

一方、他の血液反応WBC、GOT、TCHOにおいては、特に変化みられなかった。

すなわち、CPL投与においては、異常細胞に対処するが、正常細胞には何ら影響しない。このことは、正常細胞に対する活性作用を期待できるもので
25 あり、一切の副作用がないことを示唆するものである。

【表1】

923 (乳房炎)	血液検査	血液生化学検査			PLテスト				所見
		WBC ($\times 10^3$)	GOT (U/l)	TCHO (mg/d)	CPK (U/l)	①	②	③	④
正常値 (文献値)	40~120		32~105	60~290	20~320				
投与前	4月20日	101	123	247	563	+	+	+	PLは4月17日に実施
投与開始	30日								(スペクトラゾール 5/2~5/4)
	5月3日	111	107	255	203				
	7日	97	81	208	133	+	+	+	PLは5月8日に実施
投与最終日	10日	110	107	259	121				

【表 2】

901 (スクリーニング)	血液検査	血液生化学検査			PLテスト				所見
		WBC ($\times 10^3$)	GOT (U/l)	TCHO (mg/d)	CPK (U/l)	①	②	③	④
正常値 (文献値)	40~120		32~105	60~290	20~320				
投与前	97		134	255	819				
投与開始	30 日								
	5 月 3 日	96	128	266	82				
	7 日	94	116	245	97				
投与最終日	10 日	71	115	286	113				

(ウシへのCPL適用の効果)

- 牛の乳房炎および他の疾病にCPLを使用することにより、今までにない好結果を得た。CPLを単体として使用することはもちろんのこと、他の薬剤と併用することで相乗効果を生み、また、抗生物質の副作用すら押さえ込んで
- 5 しまうことが牛に対する一連の治療によって解明された。

CPLは、異常細胞や悪性細胞を自滅させ免疫機能に活力を与え、あらゆる疾病をも克服するものである。すなわち、感受性が高く、敏感な牛などにあつては、同じほ乳類の分類の中でも、それ以上の効果と可能性が示唆できるものである。獣体が人体の十数倍だから、使用量も人体の数十倍必要と考えられ

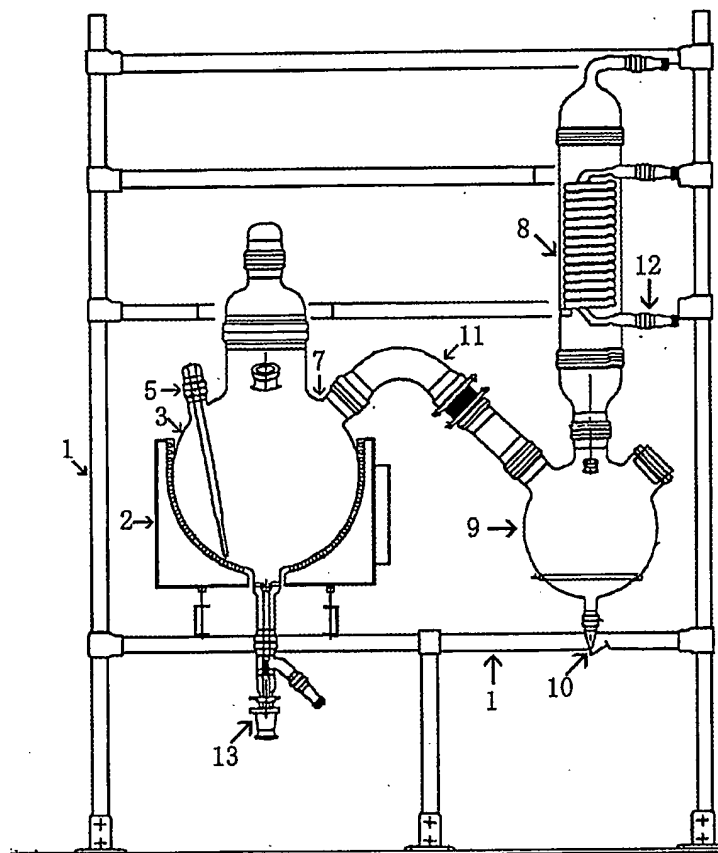
るが、使用量は人体のそれとほぼ同量である。なぜなら、CPLの細胞賦活作用は細胞と物質の分子レベルによるからである。

- 牛の疾病に関する早期発見・早期治療と予防にCPLを導入することにより、従来の治療に比べ短期治療が可能となり、さらに感染防御機能を促進し、
- 5 これら疾病による損害に対しての改善の可能性が示唆された。つまり酪農経営における経済効果までにも好影響をもたらすといえる。

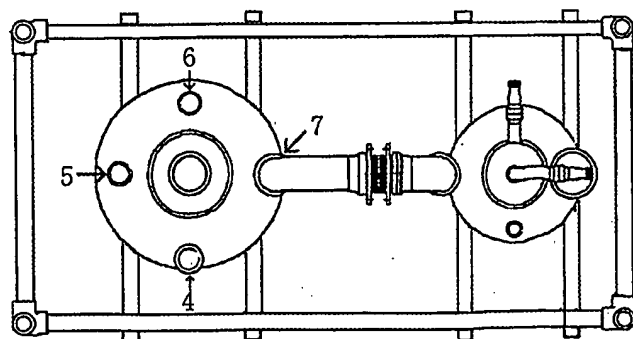
請 求 の 範 囲

1. L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ昇温して脱水重合して得られた環状重合乳酸からなる細胞賦活剤。
2. 容器中に触媒非存在のL-乳酸液を導入する工程と、
前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射しつつ、L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合して環状重合乳酸を得る工程と、
得られた環状重合乳酸を前記容器から排出する工程と、
からなる細胞賦活剤の製造方法。
3. 前記L-乳酸液中に不活性ガスを直接噴射することにより、前記L-乳酸液を攪拌することを特徴とする請求項2に係る細胞賦活剤の製造方法。
4. 前記L-乳酸の沸点を超える温度まで段階的に昇温して脱水重合するに際し、段階的に減圧することを特徴とする請求項2又は請求項3に係る細胞賦活剤の製造方法。
5. L-乳酸投入口、不活性ガス噴出管取付口及び環状重合乳酸取出口を有する容器本体と、
前記容器本体内のL-乳酸中に不活性ガスを直接噴出する不活性ガス噴出管と、
前記容器本体内のL-乳酸を加熱する加熱器と、
を有する細胞賦活剤製造装置。
6. 前記細胞賦活剤製造装置は、内部に冷却器を有し、一端が前記容器本体に他端が真空ポンプに接続された熱交換器を具備し、前記熱交換器は下方に蒸発水取出口が設けられた蒸発水貯留部を有するものであることを特徴とする請求項5に係る細胞賦活剤製造装置。

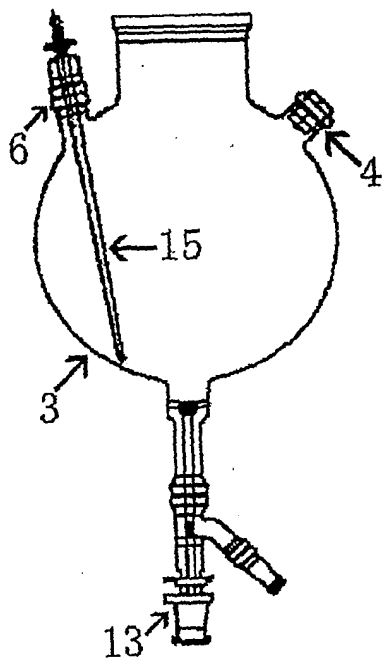
【図 1】



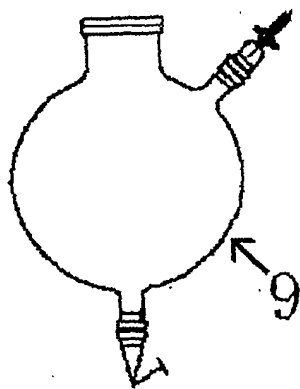
【図 2】



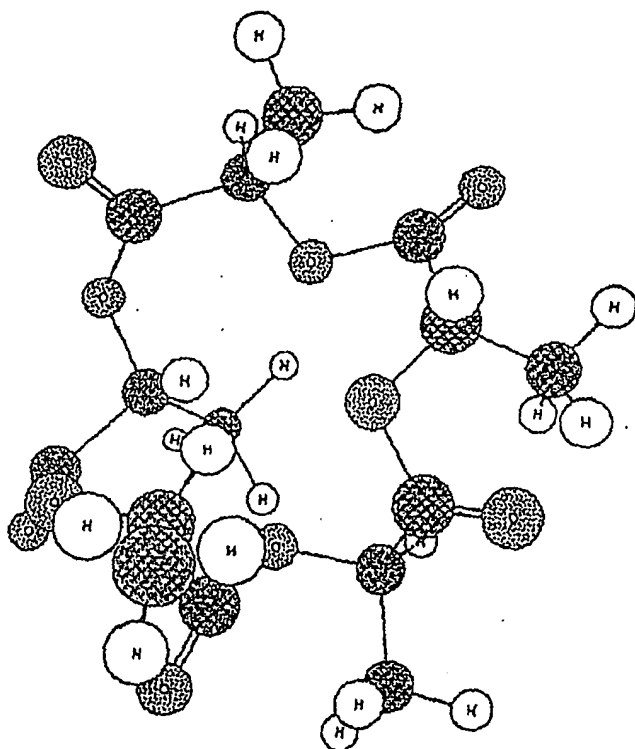
【図3】



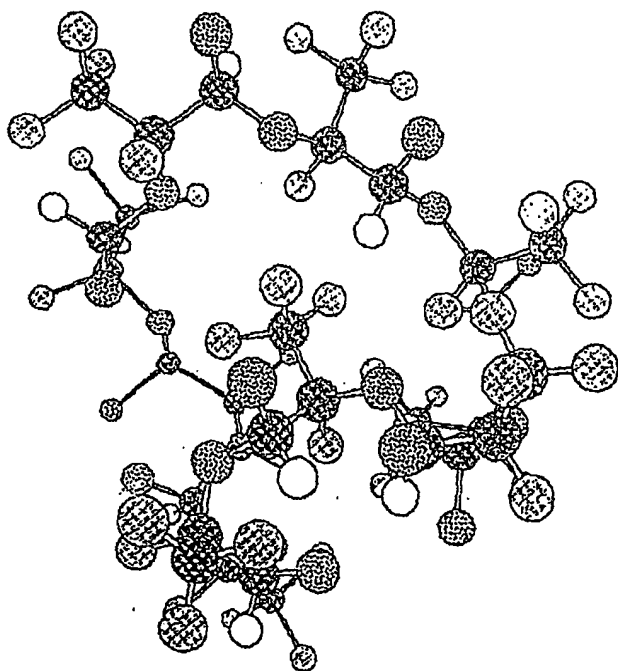
【図4】



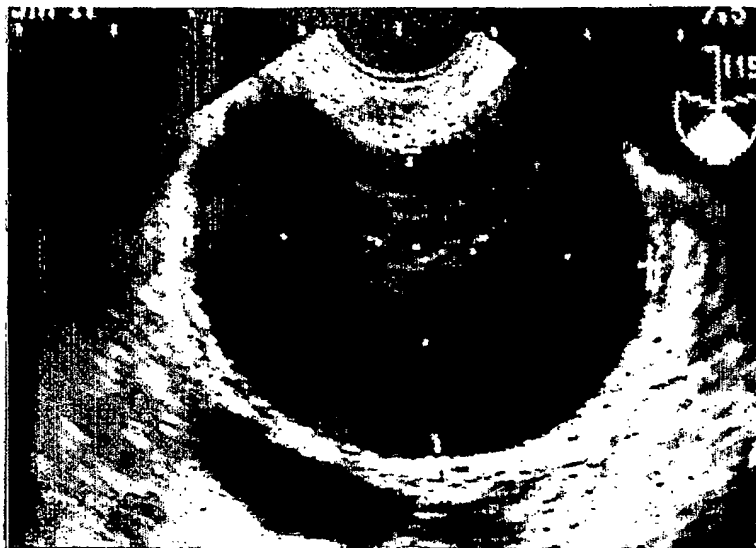
【図 5】



【図 6】



【図7】



【図8】

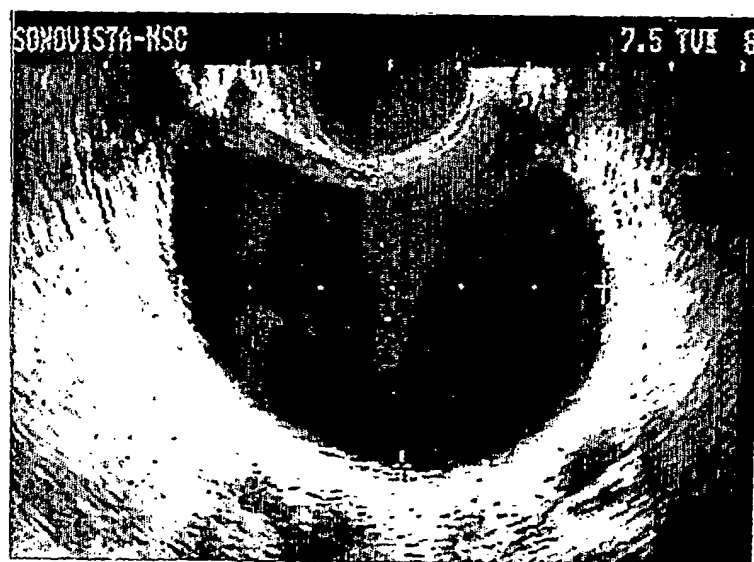


差替え用紙(規則26)

【図9】



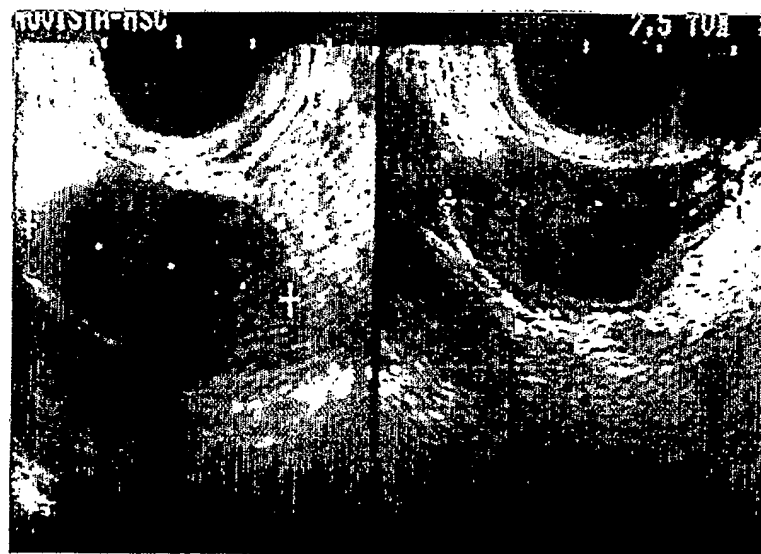
【図10】



【図11】



【図12】

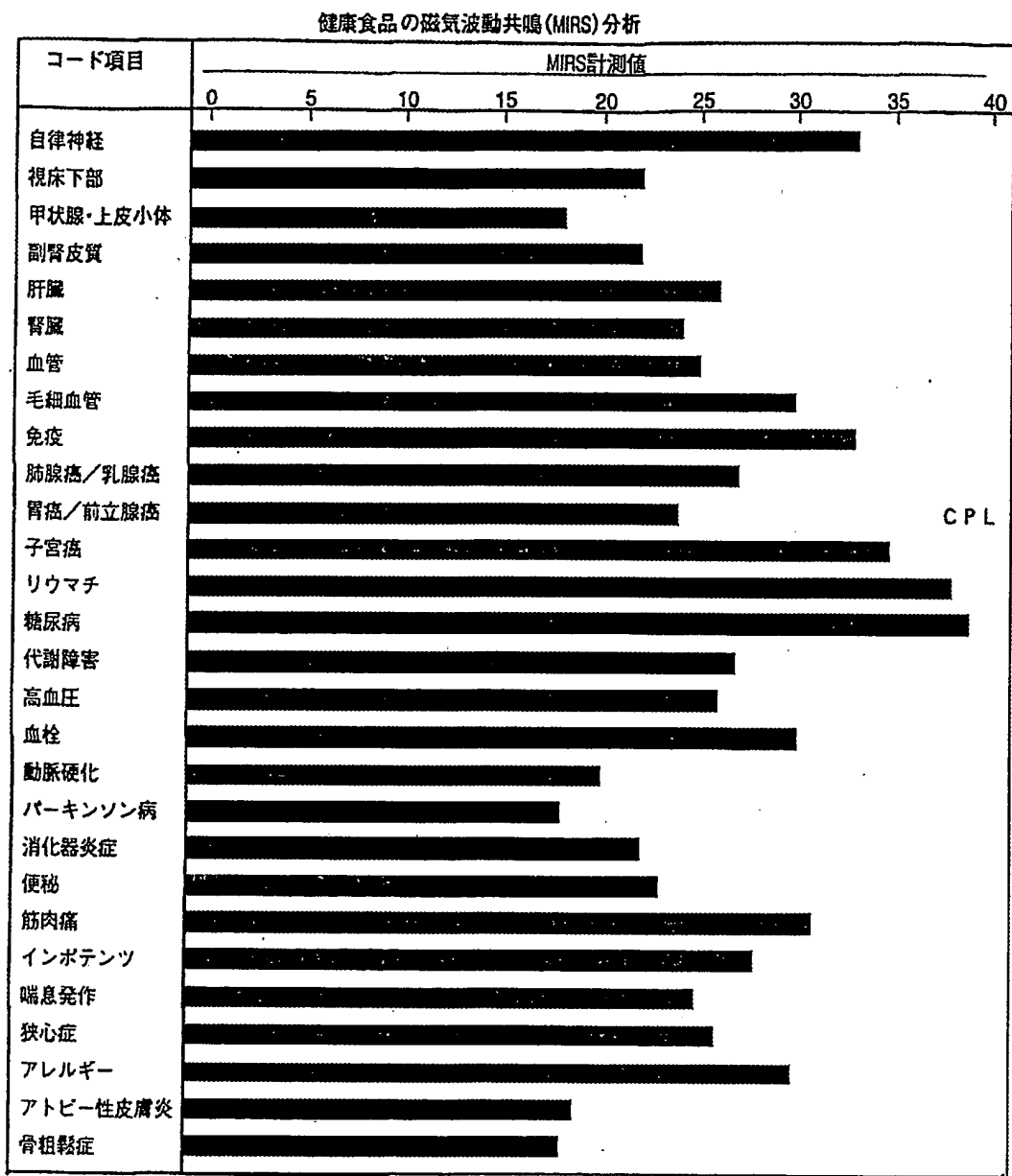


差替え用紙(規則26)

【図13】

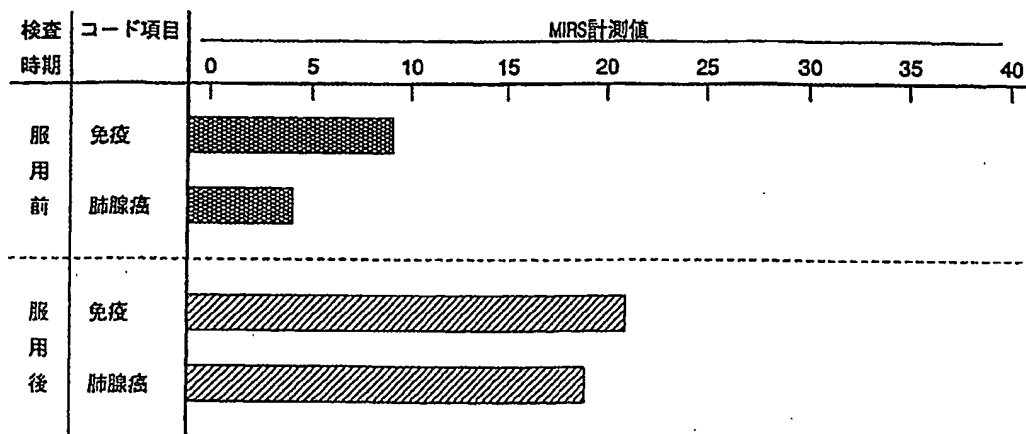


【図 1 4】



【図 15】

CPL を服用した肺癌患者の磁気波動共鳴(MRS)分析



【図 16】

計測値	判定基準
1 ~ 4	極端に生体活性度が低い状態 何らかの異常が発生している可能性がひじょうに高い
5 ~ 9	生体活性度が低い傾向にある 異常が発生する方向に向かっている状態
10 ~ 14	通常の生体活性状態
15 ~	生体活性状態がひじょうに良好な状態

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D319/10, A61K31/357, A61K31/765, A61P35/00, 43/00//
B01J19/00, C08G63/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D319/10, A61K31/357, A61K31/765, A61P35/00, 43/00//
B01J19/00, C08G63/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 1103263 A2 (NAGASU, Yoichiro), 30 May, 2001 (30.05.01), All references; in particular, Claims; Par. Nos. [0018] to [0030] & JP 13-139476 A	1-5 6
X Y	JP 2000-239171 A (Tokai Education Instruments Co., Ltd.), 05 September, 2000 (05.09.00), All references (Family: none)	1-5 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 January, 2004 (09.01.04)

Date of mailing of the international search report
27 January, 2004 (27.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 1213021 A1 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.), 12 June, 2002 (12.06.02), All references; in particular, Claims; Par. No. [0038] & WO 01/10451 A1	1-5 6
X Y	EP 1224936 A1 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.), 24 July, 2002 (24.07.02), All references; in particular, Claim; Par. No. [0091] & WO 01/21182 A1	1-5 6
X Y	JP 7-233061 A (Global Art Kabushiki Kaisha), 05 September, 1995 (05.09.95), All references; in particular, Par. No. [0019] (Family: none)	1-5 6
P,X P,Y	JP 2002-356433 A (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.), 13 December, 2002 (13.12.02), All references (Family: none)	1-5 6
Y	JP 11-255877 A (Kabushiki Kaisha Nippon Seikoshō), 21 September, 1999 (21.09.99), All references; in particular, drawings (Family: none)	6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D319/10, A61K31/357, A61K31/765, A61P35/00, 43/00 //B01J19/00, C08G63/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D319/10, A61K31/357, A61K31/765, A61P35/00, 43/00 //B01J19/00, C08G63/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP 1103263 A2 (NAGASU, YOUICHIRO) 2001. 05. 30 全文献、特に、クレームおよび段落番号[0018]~[0030]などを参照。 &JP 13-139476 A	1-5 6
X Y	JP 2000-239171 A (東海教育産業株式会社) 2000. 09. 05 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5 6
X Y	EP 1213021 A1 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) 2002. 06. 12 全文献、特に、クレームおよび段落番号[0038]などを参照。	1-5 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 01. 04

国際調査報告の発送日

27. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& WO 01/10451 A1	
X	EP 1224936 A1 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) 2002. 07. 24	1 - 5
Y	全文献、特に、クレームおよび段落番号[0091]などを参照。 & WO 01/21182 A1	6
X	JP 7-233061 A (グローバルアート株式会社) 1995. 09. 05	1 - 5
Y	全文献、特に、段落番号[0019]などを参照。 (ファミリーなし)	6
PX	JP 2002-356433 A (天藤製薬株式会社) 2002. 12. 13	1 - 5
PY	全文献を参照。 (ファミリーなし)	6
Y	JP 11-255877 A (株式会社日本製鋼所) 1999. 09. 21	6
	全文献、特に、図面などを参照。 (ファミリーなし)	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.